



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25/02

Zgłoszono: 14.IX.1966 (P 116 459)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 E 169/00

CZYŚCENIA

Opublikowano: 10.VIII.1968

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Wiesław Lewenstein, mgr inż. Maria Skibińska, mgr Feliksa Zahn, mgr Anna Czarnocka

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 4- lub 6-chloropochodnych związków steroidowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4- lub 6-chloropochodnych związków steroidowych, mających znaczenie jako syntetyczne hormony steroidowe, między innymi jako leki o właściwościach anabolicznych (chlor w pozycji 4) oraz gestagennych (chlor w pozycji 6).

Znane są sposoby wprowadzania chloru do cząsteczki Δ^4 -3-ketonów steroidowych w pozycję 4 za pomocą gazowego chloru, chlorku surfurylu, podchlorynu tert. butylu i N-chloroimidu kwasu bursztynowego, jak również w pozycję 6 przez reakcję enolowych pochodnych Δ^4 -3-ketonów steroidowych (enoloeteru lub enoloctanu) z N-chloroimidem kwasu bursztynowego.

Jako środowisko stosowano rozpuszczalniki organiczne takie jak pirydyna, dwumetyloanilina, czterochlorek węgla, kwas octowy.

Wymienione środki chlorujące są kłopotliwe w użyciu, bądź z powodu swoich właściwości toksycznych, bądź też ze względu na swą nietrwałość. Chlorek sulfurylu i N-chloroimid kwasu bursztynowego, jako związki nietrwałe, wymagają oczyszczenia lub przyrządzenia bezpośrednio przed chlorowaniem związków steroidowych.

Okazało się, że trudności tych można uniknąć, jeśli jako środek chlorujący zastosuje się 1, 3-dwuchloro-5, 5-dwumetylohydantoinę czyli tak zwaną dwuchlorantynę. Jest to substancja łatwo dostępna, otrzymywana z prostych surowców chemicznych (opis patentowy nr 51580). Dwuchlorantyna odzna-

2

cza się znaczną trwałością, co umożliwia przechowywanie jej w zwykłych warunkach przez dłuższy okres czasu. Posiada dwukrotnie większą zawartość aktywnego chloru w cząsteczce, niż N-chloroimid kwasu bursztynowego, w związku z czym zużycie jej jest odpowiednio mniejsze.

Stwierdzono ponadto, że dwuchlorantyna w odróżnieniu od wymienionych środków chlorujących umożliwia selektywne chlorowanie związków steroidowych, dzięki czemu uzyskiwane produkty są znacznie czystsze.

Według wynalazku chlorowanie w pozycji 4 prowadzi się za pomocą dwuchlorantyny bezpośrednio na Δ^4 -3-ketonach steroidowych w rozpuszczalnikach organicznych lub w środowisku rozpuszczalnik organiczny-woda, przy czym, korzystne jest użycie katalizatorów kwaśnych, takich jak np. kwas nadchlorowy.

Natomiast chlorowanie w pozycji 6 prowadzi się za pomocą dwuchlorantyny na 3-enoloeterach lub 3-enoloestrach otrzymywanych znanymi sposobami z odpowiednich Δ^4 -3-ketonów steroidowych, w środowisku rozpuszczalnik organiczny-woda, przy czym jako katalizatory można stosować substancje o odczynie słabo zasadowym, takie jak np. octan sodowy.

Jako rozpuszczalnik organiczny stosowane są etery cykliczne, takie jak dioksan, czterohydrofuran, lub ketony takie jak aceton.

Reakcję prowadzi się najczęściej w tempera-

rze pokojowej, choć można też stosować temperatury niższe lub nieco podwyższone. Dwuchlorantynę stosuje się w niewielkim nadmiarze, np. 0,75 mola na 1 mol związku steroidowego. Czas reakcji waha się od kilkudziesięciu minut do kilkudziesięciu godzin.

Przykład I. 1 g propionianu testosteronu rozpuszczono w 20 ml dioksanu z dodatkiem 2 ml 0,5 n roztworu wodnego kwasu nadchlorowego. Następnie do mieszaniny dodano 0,575 g dwuchlorantyny i całość pozostawiono na dwa dni w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji gęstego oleju. Po dwukrotnej krystalizacji z metanolu otrzymano czysty chromatograficznie (chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym; układ — benzen: octan etylu 2:1; wywoływacz — stężony kwas fosforowy) produkt — propionian 4-chlorotestosteronu o $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 250 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 370$ i skręcalności $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = +113,4^\circ$. Według danych literaturowych wartości te wynoszą odpowiednio $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 254 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 390$; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = +114^\circ$.

Przykład II. 0,500 g 3-enol eteru etylowego 17 α -etynylotestosteronu rozpuszczono w 15 ml acetonu zawierającego 0,1 g octanu sodowego i 0,5 ml wody. Następnie dodano 0,2 dwuchlorantyny i całość mieszano przez 2 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną wylano do wody i wydzielony osad przekrystalizowano z acetonu. Otrzymano czysty chromatograficznie (chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym; układ — benzen: octan etylu 2:1; wywoływacz — stężony kwas fosforowy) 6- β -chloro-17 α -etynylotestosteron o $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 241 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 392$ i skręcalności $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = -44,1^\circ$. Według danych literaturowych wartości te wynoszą odpowiednio: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 241 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 400$; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = -43^\circ$.

Przykład III. 1,4 g 3-enol octanu 17 α -acetoksyprogesteronu rozpuszczono w 46 ml acetonu, dodano 9,75 ml wody i 0,55 g dwuchlorantyny i tak otrzymaną mieszaninę reagentów pozostawiono na dwa dni w temperaturze pokojowej, następnie zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości, po czym dopełniono wodą do pierwotnej objętości. Wytrącony w ten sposób 6- β -chloro-17 α -acetoksyprogesteron był czysty chromatograficznie (chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym; układ benzen — octan etylu 2:1; wywoływacz — stężony kwas fosforowy) i miał $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 239 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 360$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = -9,6^\circ$. Według danych literaturowych wartości te wynoszą odpowiednio $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 239 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 382$; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = -10^\circ$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4- lub 6-chloropochodnych związków steroidowych przez chlorowanie Δ^4 -3-ketonów steroidowych, albo ich pochodnych enolowych takich jak enoloeter lub enoloester w środowisku rozpuszczalników organicznych, **znamienny tym**, że jako czynnik chlorujący stosuje się 1,3-dwuchloro-5,5-dwumetylohydantoinę, a reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego takiego jak eter cykliczny lub keton, ewentualnie uwodnionego, ewentualnie w obecności katalizatora.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy chlorowaniu Δ^4 -3-ketonów steroidowych stosuje się katalizator o odczynie kwaśnym, taki jak kwas nadchlorowy w roztworze wodnym.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy chlorowaniu 3-enoloeterów lub 3-enoloestrów, otrzymanych z odpowiednich Δ^4 -3-ketonów steroidowych, stosuje się katalizator o odczynie słabo zasadowym, taki jak octan sodowy.